

3/5/1 (Item 1 from file: 351)
 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
 (c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0004782656

WPI ACC NO: 1989-152897/

XRAM Acc No: C1989-067590

New substd. 20,21-dinoreburnamenine derivs. - with affinity for
 alpha 2

adrenergic receptors, and new 14-oxo precursors

Patent Assignee: ROUSSEL-UCLAF (ROUS)

Inventor: AKTOGU N; CLEMENCE F; OBERLANDER C

Patent Family (17 patents, 23 countries)

Patent Number Update	Kind	Date	Application Number	Kind	Date
EP 317427	A	19890524	EP 1988402872	A	19881116
198921 B					
WO 1989004830	A	19890601	WO 1988FR562	A	19881116
198924 E					
FR 2623501	A	19890526	FR 198715980	A	19871119
198928 E					
AU 198827295	A	19890614			
198935 E					
PT 89029	A	19890914			
198941 E					
ZA 198808663	A	19900131	ZA 19888663	A	19881118
199009 E					
JP 2502187	W	19900719	JP 1988509239	A	19881116
199035 E					
HU 53103	T	19900928			
199045 E					
US 5093337	A	19920303	US 1989391511	A	19890718
199212 E					
EP 317427	B1	19940112	EP 1988402872	A	19881116
199403 E					
DE 3887102	G	19940224	DE 3887102	A	19881116
199409 E					
			EP 1988402872	A	19881116
US 5332748	A	19940726	US 1989391511	A	19890718
199429 E					
			US 1991776079	A	19911011
			US 19935662	A	19930119
CA 1332735	C	19941025	CA 583492	A	19881118
199443 E					
ES 2061712	T3	19941216	EP 1988402872	A	19881116
199505 E					
RU 2043353	C1	19950910	WO 1988FR562	A	19881116
199621 E					
			SU 4614756	A	19890717
JP 2694553	B2	19971224	JP 1988509239	A	19881116
199805 E					
			WO 1988FR562	A	19881116
KR 199705299	B1	19970415	WO 1988FR562	A	19881116
199939 E					
			KR 1989701374	A	19890719

Priority Applications (no., kind, date): FR 198715980 A
 19871119

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
EP 317427	A	FR	49	0	
Regional Designated States, Original: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					
WO 1989004830	A	FR			
National Designated States, Original: AU HU JP KR SU US					
ZA 198808663	A	EN			
US 5093337	A	EN	23	2	
EP 317427	B1	FR	76	0	
Regional Designated States, Original: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
DE 3887102	G	DE			Application EP 1988402872 Based on OPI patent EP
317427					
US 5332748	A	EN	21	0	Division of application US
1989391511					
					Division of application US
1991776079					
					Division of patent US
5093337					
CA 1332735	C	FR			
ES 2061712	T3	ES			Application EP 1988402872 Based on OPI patent EP
317427					
RU 2043353	C1	RU	20	0	PCT Application WO
1988FR562					
JP 2694553	B2	JA	28		PCT Application WO
1988FR562					
					Previously issued patent
JP 02502187					
					Based on OPI patent WO
1989004830					
KR 199705299	B1	KO			PCT Application WO
1988FR562					

Alerting Abstract EP A

Dinoreburnamenine derivs. of formula (I), in all possible racemic or optically active forms, and their acid addn. salts are new. R₁, R₂ and R₃ = H, halo, 1-5C alkyl or alkoxy, OH, CF₃, NO₂, NH₂ (opt. substd. by 1 or 2 1-5C alkyl) or 1-6C aliphatic acylamino, but not all of them can be H; A-B = -CH(OH)-CH₂-, CH=CH or -CH₂-CH₂-. Also new are the intermediates of formula (II), except those where R₁, R₂ and R₃ = 10-R, 11-R' with R and R' = OH or OMe. R₁, R₂ and R₃ = H, Me, Et, OMe, OEt, Cl, OH, CF₃ or NO₂; the 3 and 16 H atoms are trans.

5 Cpd. e.g. ((+/-)(16alpha)) 11-(chloro, methoxy or methyl)-20,21-dinoreburnamenine and ((+)(14alpha,16alpha)) 14,15-dihydro-10-methoxy-20,21-dinoreburnamenin-14-ol are specifically claimed.

USE/ADVANTAGE - (I) have affinity for the alpha2 adrenergic receptors so have nootropic, antidepressant, neuronal protective, anti-anoxic and anti-ischaemic activities, e.g. for treating cerebral insufficiency. They are normally administered at daily doses of 10-200mg, orally. Some (II) have similar pharmacological properties.

Equivalent Alerting Abstract US A

A cpd. from the gp. of formula (II) consisting of a cpd. of formula (I) all its' possible racemic or optically active isomer forms and its non-toxic pharmaceutically acceptable acid addn. salts are new. In (I), R1 is H, alkyl, 1-5C alkoxy, OH, nitro, amino, trifluoromethyl, alkylamino or dialkylamino (where the alkyl has 1-5C atoms), acylamino (where acyl is residue of 1-6C aliphatic acid); R2-3 are each H.

USE/ADVANTAGE - (I) can be used to treat cerebral insufficiencies of anoxic or isochemic origin in warm blooded mammals. (I) can be used as drugs in partic. nootropes, antidepressants, neuronal protectors, anti-anoxics, anti-ischemics, etc.

Equivalent Alerting Abstract US A

20,21-Dinoreburnamerine derivs. of formula (I) in all racemic or optically active isomer forms and their acid addn. salts are new. In (I), R1, R2 and R3 are each H, halo, 1-5C alkyl, 1-5C alkoxy, OH, CF3, NO2, -NH2, 1-5C mono- or dialkylamino or acyl of 1-6C aliphatic carboxylic acid, provided that at least 2 of them are not H.

2 Cpds. (I) are specifically claimed, e.g. ((+/-)(16-alpha)-14,15-dihydro-10,11-dimethoxy-20,21-di-noreburnamenin-14-ol.

USE - Used for treating cerebral insufficiency of anoxic or ischaemic origin and disorders of the memory and attention. Cpds. (I) are also used as antidepressants. The oral dose is 10-200 mg/day.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: NEW; SUBSTITUTE; DI; NOR;

EBURNAMENINE; DERIVATIVE; AFFINITY; ALPHA; ADRENERGIC; RECEPTOR; OXO; PRECURSOR

Class Codes

International Classification (Main): A61K-031/44, C07D-461/00 (Additional/Secondary): A61K-031/43, A61K-031/435, A61K-031/445

US Classification, Issued: 514283000, 546051000, 514283000, 546051000,

546052000

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D18; B12-C06; B12-E06A; B12-F01B

WASH_1733941.1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 043 353** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 461/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4614756/04, 17.07.1989

(30) Приоритет: 19.11.1987 FR 8715980

(46) Дата публикации: 10.09.1995

(56) Ссылки: Патент Франции N 2590572, кл. C 07D461/00, 1987. Патент Франции N 2381048, кл. C 07D461/00, 1985. Патент Великобритании N 2107317, кл. C 07D461/00, 1983. Патент Франции N 2168853, кл. C 07D461/00, 1983.

(71) Заявитель:
Руссель-Юклаф (FR)

(72) Изобретатель: Нюргэн Актолю[FR],
Франсуа Клеманс[FR], Клод Оберландер[FR]

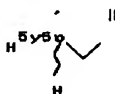
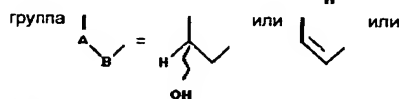
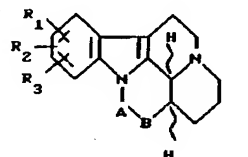
(73) Патентообладатель:
Руссель-Юклаф (FR)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 20,21-ДИНОРЕБУРНАМИНА, ИЛИ ИХ РАЦЕМАТЫ, ИЛИ ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ, ИЛИ ИХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СОЛИ С ОРГАНИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ, ОБЛАДАЮЩИЕ НООТРОПНЫМИ И АНТИДЕПРЕССИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

(57) Реферат:

Использование: в качестве ноотропного и антидепрессивного средства. Сущность изобретения: продукт производные 20,21-диноребурнамина ф-лы I: где R₁ R₂ R₃ независимо H, галоген, алкил C₁-C₅ или алкокси C₁-C₅ или NO₂, причем R₁, R₂ и R₃ не могут быть одновременно H, и где группа ф-лы II их рацематы, оптические изомеры или их дополнительные соли с органическими кислотами. Структура

соединений ф-л:



RU 2 043 353 C1

RU 2 043 353 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 043 353** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 461/00**

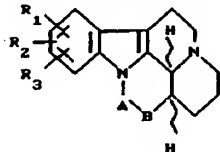
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4614756/04, 17.07.1989
(30) Priority: 19.11.1987 FR 8715980
(46) Date of publication: 10.09.1995

(71) Applicant:
Russel'-Juklaf (FR)
(72) Inventor: Njurgehn Aktogju[FR],
Fransua Klemans[FR], Klod Oberlander[FR]
(73) Proprietor:
Russel'-Juklaf (FR)

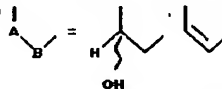
(54) DERIVATIVES OF 20,21-DINOREBURNAMENINE OR THEIR RACEMATES, OR THEIR ADDITIONAL SALTS WITH ORGANIC ACIDS SHOWING NOOTROPIC AND DEPRESSANT PROPERTIES

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
product: derivatives of
20,21-dinoreburnamenine of the formula (I)
where R₁, R₂ and

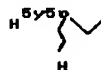


R₃ are independently H, halogen, C₁-C₅-alkyl
or C₁-C₅-alkoxy, or NO₂ but R₁, R₂ and R₃ can

not be simultaneously H, and where the group
of the formulas (II)



are their racemates, optical



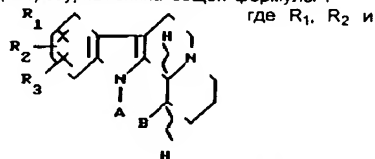
isomers or their salts with organic acids.
Synthesized compounds were used in medicine.
EFFECT: improved method of synthesis.

RU 2 043 353 C1

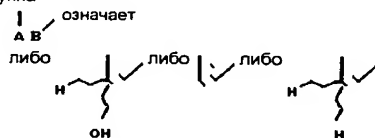
RU 2 043 353 C1

Изобретение относится к области синтеза новых соединений, проявляющих фармакологическую активность.

Изобретение, в частности, относится к новым замещенным производным 20, 21-динорбурнамнина общей формулы I



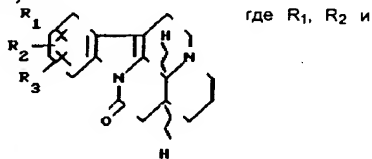
R₃ одинаковые или различные, представляют атом водорода, галогена, алкил C₁-C₅, алкокси C₁-C₅, ациламино, амино-диалкиламино или нитрогруппу, причем R₁, R₂ и R₃ не могут быть одновременно атомами водорода, и где группа



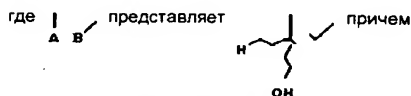
или их рацематы или оптические изомеры или их дополнительные соли с органическими кислотами.

Цель изобретения получение новых производных 20,21-динорбурнамнина, обладающих фармакологическими преимуществами перед их известными структурными аналогами подобного действия.

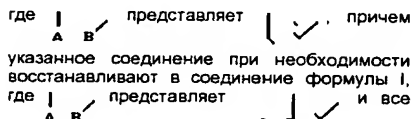
Синтез соединений I ведут восстановлением соединения общей формулы II



R₃ имеют указанные значения, для получения соединения формулы I,



указанное соединение формулы I при необходимости дегидратируют для получения соединений формулы 1в,



полученные продукты формулы I обрабатывают органической кислотой для получения соли.

Ниже приводится экспериментальная

часть соответствующих примеров получения продукта формулы II.

Пример 1. [(±) (14 альфа, 16 альфа)] 11-хлор-14,15-дигидро-20,21-динорбурнамнин-14-ол (транс, dL).

Охлаждают до -10°C раствор 4,6 г [(±) (16 альфа)]

11-хлор-20,21-динорбурнамнин-14(15H)-она в 50 см³ толуола, медленно добавляют 12 см³ раствора 2,36M дигидрида

диэтилалюминий-натрия в толуоле, выдерживая температуру среды около -5°C. Перемешивают при 0°C в течение 30 мин, добавляют воду для разложения избытка

восстановителя, затем 100 см³ воды и перемешивают полученную суспензию в течение 16 ч. Обезвоживают, обильно промывают водой до получения нейтрального

pH промывочных вод, высушивают при 100°C при пониженном давлении, растворяют в смеси метилхлорида-метанол (2-1), фильтруют и доводят досуха. Сгущают осадок

смесью метанол-едкий натр 5N (100 см³ 30 см³) и нагревают с обратным холодильником в течение 15 ч. Обезвоживают осадок, промывают водой, сгущают несколько раз в

метаноле с обратным холодильником, высушивают и получают 2,5 г заданного продукта. Точка плавления -275°C.

ЯМР-спектр (DMSO 250 МГц, ppm): изомер с осевым OH 5,90: OH изомерный след с

экваториальным OH (2%) 5,53: OH

Пример 2. [(±) (16 альфа)] 11-хлор-20,21-динорбурнамнин (транс, dL) и его нейтральный фумарат.

Нагревают с обратным холодильником в течение 15 ч 1,9г [(±) (14 альфа, 16 бета)] 11-хлор-14,15-дигидро-20,21-динорбурнамнин-14-ола, 40 мг

паратолуолсульфокислоты в 40 см³ толуола. Фильтруют, промывают нерастворимый компонент метилхлоридом, а фильтрат

концентрируют досуха. Хроматографируют осадок на двуокиси кремния, элюируя смесью этилацетат-метилхлорид (1-1) и получают 1,2 г заданного продукта. Точка плавления

118°C.

Растворяют 1,16 г этого последнего продукта в 50 см³ безводного этанола, добавляют 472 мг фумаровой кислоты и выдерживают при перемешивании в течение 8 ч. Обезвоживают, рекристаллизируют в этаноле и получают 1,06 г нейтрального

фумарата. Точка плавления 215°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, МГц, ppm): (основание) 5,11 (дд, J=2 и 7,5, этиленовый H в бета индоле), 6,88 (дд, J=3 и 7,5, этиленовый H в альфа индоле), 7,05 (дд, J=2 и 8,5, H₅ индол), 7,30 (д, J=2, H₇ индол), 7,34 (д, J=8,5, H₄ индол), 1,3-3,2 (другие протоны).

Пример 3. [(±) (14 бета)] 10-хлор-14,15-дигидро-20,21-динорбурнамнин-14-ол (цис, dL).

Охлаждают при 0°C 5,6 г (±) 10-хлор-20,21-динорбурнамнин-14 (15H)-она в 50 см³ толуола и добавляют по каплям 14 см³ раствора дигидрида


диэтил-алюминий-натрия и перемешивают 1 ч



RU 2043353 C1

при 0°C. В этом случае очень медленно добавляют при 0 °C 50 см³ воды и продолжают перемешивание полученной суспензии в течение 1 ч. Обезвоживают, обильно промывают водой и получают 4,73 г сырого продукта. Точка плавления 244 °C.

Рекристаллизируют 2,4 г этого последнего продукта в 50 см³ тетрагидрофурана, охлаждают до -20°C, обезвоживают, высушивают при пониженном давлении и получают 1,7 г продукта. Точка плавления 251 °C.

Извлекают этот продукт смесью метилхлорид-метанол, фильтруют, доводят досуха, промывают полученное твердое вещество посредством 50 см³ метанола. После высушивания при 70 °C при пониженном давлении получают 1,42 г продукта (экваториальный ОН). Точка плавления 252°C.

ЯМР-спектр (DMCO 250 МГц, ppm):
Сырой продукт смесь, содержащая 10-15% осевого ОН на 85-90% экваториального ОН.
5,54 (дт,  -ОН -осевой), 0,63 (м,

1Н), 5,90 (м,  -ОН -экваториальный),
1,3-3,2 (другие протоны), 4,17 и 4,11  -N

цис-соединение, 6,48 (д, ОН), 7,06 (дд, Н₆ индол), 7,41 (д, Н₄ индол), 7,66 (д, Н₇ индол), 7,50 (д).

Пример 4. [(±) (14 альфа, 16 альфа)]
10-хлор-14,15-дигидро-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Растворяют 7,5 г [(±) (16 альфа)]
10-хлор-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-она в 100 см³ толуола и добавляют по каплям при 0°C 19,5 см³ раствора (1,8 М) дигидрида диэтилалюминий-натрия в толуоле, затем при перемешивании выдерживают при 0°C в течение 1 ч. В этом случае очень медленно добавляют воду, не превышая 5 °C, и выдерживают перемешивание в течение 1/4 ч. Обезвоживают осадок, обильно промывают его водой, высушивают при пониженном давлении при 70°C и получают 7,46 г сырого продукта, соответствующего изомеру с экваториальным ОН. Переводят в суспензию 3 г этого последнего продукта в 30 см³ IN хлористоводородной кислоты и перемешивают в течение 15 ч при температуре окружающей среды. Доводят pH до 10 путем добавления едкого натрия, обезвоживают, промывают водой и получают 2,8 г продукта. После двух рекристаллизаций и тетрагидрофурана получают 760 мг заданного продукта. Маточные растворы концентрируют досуха, осадок обрабатывают хлористоводородной кислотой IN, подщелачивают и рекристаллизируют, как указано выше, и собирают 1,03 г заданного продукта.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm):
экваториальный ОН 5,89

(м,  экваториальный ОН), 6,27 (д,

J=7, ОН-осевой), 7,05 (дд, J=2 и 8,5, Н₆ индол), 7,39 (д, J=2, Н₄ индол), 7,44 (д, J=8,5, Н₇ индол), 1,1-3,1 (другие протоны).

Пример 5. Гемифумарат [(±) 16 альфа]
10-хлор-20,21-динорбурнаменина (транс, dL).

Получают суспензию с 6 г [(±) (14 альфа, 16 альфа)]

10-хлор-14,15-дигидро-20,21-динорбурнаменин-14-ола в 100 см³ толуола, добавляют за один раз 300 мг паратолуолсульфокислоты и нагревают с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения при температуре окружающей среды обезвоживают нерастворимый компонент, промывают его этилацетатом, а фильтрат доводят досуха. Сгущают осадок в 50 см³ раствора бикарбоната натрия, обезвоживают, обильно промывают водой, высушивают при пониженном давлении, хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя метилхлорид-метанол (97-3), и выделяют 3,9 г продукта в форме основания. Точка плавления 151°C.

Растворяют 1,5 г этого последнего продукта в смеси этилацетат-изопропанол (8-2), добавляют 305 мг фумаровой кислоты и выдерживают перемешивание в течение 1 ч 30 мин при температуре окружающей среды. Обезвоживают, последовательно промывают посредством 50 см³ этилацетата и 25 см³ изопропанола, высушивают при пониженном давлении при 70°C и получают 1,57 г. Точка плавления 241°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): 5,10 (дд, J=2 и 7,5, этиленовые Н в бета N), 6,89 (дд, J=3 и 7,5, этиленовые Н в альфа N), 7,09 (дд, J=2 и 8,5, Н₆ индол), 7,2 (д, J=8,6, Н₇ индол), 7,41 (д, J=2, Н₄ индол), 1,3-3,2 (другие протоны).

Пример 6. Гемифумарат (±)
10-хлор-20,21-динорбурнаменина (цис, dL).

Растворяют 1,6 г [(±) (14 бета)]
10-хлор-14,15-дигидро-20,21-динорбурнаменин-14-ола в 20 см³ уксусной кислоты и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Концентрируют раствор, добавляют воду и подщелачивают до pH 10 с концентрированным едким натром. Полученный осадок экстрагируют метилхлоридом, органическую фазу промывают водой, высушивают, удаляют растворители, несколько раз сгущают осадок в 50 см³ ксилола, затем концентрируют при пониженном давлении при 80°C. Осадок хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью метилхлорид-метанол (95-5), и выделяют 1,01 г продукта в форме основания. Растворяют 1 г этого последнего продукта в смеси этилацетат-изопропанол (20-10), добавляют 204 мг фумаровой кислоты, перемешивают в течение 48 ч при температуре окружающей среды. Обезвоживают, промывают посредством 10 см³ изопропанола, затем 20 см³ этилацетата. После высушивания при пониженном давлении при 70°C получают 750 мг заданного продукта. Точка плавления 188 °C. ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): 4,53 (м, СН-N цис-соединение), 5,41 (дд, J₄= 6 и 8, СН=СН-N), 7,31 (д, J₂=8, N-СН=СН), 7,14 (дд, J=2,5 и 9, Н₆ индол), 7,48 (д, J=2,5, Н₄ индол), 7,61 (д, J=9, Н₇ индол), 0,6-3,3 (другие протоны), 6,6 (S, этиленовые Н фумаровой кислоты).

Пример 7. [(±) (14 бета, 16 альфа)]

14,15-дигидро-11-метил-20,21-динорбурнамин-14-ол (транс, dL). Действуют как в примере 1, исходя из 2,1 г [(±) (16 альфа)] 11-метил-10,21-динорбурнамин-14(15H)-он а. После введения реагента выдерживают перемешивание при 0°C в течение 1 ч, затем очень медленно добавляют 50 см³ воды и еще перемешивают 1 ч при 0°C. Осадок обезвоживают, обильно промывают водой, высушивают при 80°C при пониженном давлении и получают 1,7 г продукта, который растворяют в смеси метилхлорид-метанол (2-1), фильтруют, а фильтрат доводят досуха. Сгущают осадок в 200 см³ метанола, высушивают и получают 1,1 г продукта. Точка плавления 255°C.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): возможно экваториальный OH 2,38 (с, CH₃-O), 5,46 (дт, J=9 и 5,5, CH-осевой OH), 6,37 (д, J=9, экваториальный OH), 6,84 (дд, J=8 и 1, H₅ индол), 7,24 (д, J=8, H₄ индол), 7,48 (широкий с, H₇ индол), 1,1-3,0 (другие протоны).

Пример 8. [(±) (14 альфа, 16 альфа)] 14,15-дигидро-11-метил-20,21-динорбурнамин-14-ол (транс, dL).

Переводят в суспензию 3,8 г [(±) (14 бета, 16 альфа)] 14,15-дигидро-11-метил-20,21-динорбурнамин-14-ола в 100 см³ хлористоводородной кислоты 0,5 N, при перемешивании в инертной атмосфере в течение 24 ч. Добавляют 800 см³ воды при 40°C для растворения хлорида, подщелачивают путем добавления 20% -ного гидрата окиси аммония. После 1/4 ч перемешивания осадок обезвоживают, обильно промывают водой до нейтрального pH промывочных вод, высушивают при пониженном давлении при 70°C и получают 3,3 г заданного продукта. Точка плавления 232°C.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): 2,39 (с, CH₃Ф),


5,85,  экваториальный OH, 6,83,

H₅ индол, 7,23, H₄ и H₇ индол, 6,08, осевой OH.

Пример 9. [(±) (14 бета)] 14,15-дигидро-11-метил-20,21-динорбурнамин-14-ол (цис, dL).

Действуют как в примере 1; исходя из 9,7 г [(±) 11-метил-20,21-динорбурнамин-14(15H)-он а, еще перемешивают 1 ч после введения реагента и очень медленно добавляют воду при 0°C для разложения избытка восстановителя, затем 100 см³ воды и перемешивают в течение 3 ч при температуре следующей среды. Обезвоживают, обильно промывают осадок до нейтрального pH промывочных вод и получают 8,11 г сырого продукта. Растворяют 3 г этого последнего продукта в 100 см³ смеси метилхлорид-метанол (2-1), фильтруют, а фильтрат доводят досуха. Осадок рекристаллизируют в 60 см³ этилацетата, обезвоживают, высушивают при пониженном давлении при 70°C и получают 1,63 г заданного продукта. Точка плавления 200°C.


ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): экваториальный OH

4,15 (д, -CH-N, 5,49 (м, -C  осевой OH,

6,29 (д, OH экваториальный, 6,84 (д, H₅ индол, 7,25 (д, H₄ индол, 7,48, H₇ индол, 2,39 (с, CH₃Ф, 1,16-3,14 (другие протоны).

Пример 10. Фумарат [(±) (16 альфа)] 11-метил-20,21-динорбурнамина (транс, dL).


Действуют как в примере 2, исходя из 6,8 г [(±) (14 бета, 16 альфа)] [(±) 14,15-дигидро-11-метил-20,21-динорбурнамин-14-ола, нагревая с обратным холодильником 8 ч и элюируя смесью метилхлорид-метанол (95-5). Выделяют 4,8 г продукта в форме основания. Точка плавления 130 °C. Растворяют 1,2 г этого последнего продукта в смеси изопропанол-этилацетат (50 см³ 50 см³), добавляют 527 мг фумаровой кислоты и перемешивают 16 ч при температуре окружающей среды. Осадок обезвоживают, промывают посредством 40 см³ изопропанола, высушивают при 80°C при пониженном давлении и получают 1,38 г заданного продукта. Точка плавления > 260°C.



ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): (основание) возможная структура с транс-конфигурацией 1,41-3,17, CH₂ и CH, 5,05 (дд, J=2 и 7, C  CH-N), 6,91-6,96, H₅ и

CH, 7,13, H₇ индол, 7,34, H₅ индол.

Пример 11. Нейтральный фумарат [(±) 11-метил-20,21-динорбурнамина (цис, dL).

Действуют как в примере 2, исходя из 5,33 г [(±) (14 бета)] 14,15-дигидро-11-метил-20,21-динорбурнамин-14-ола, элюируя смесью метилхлорид-метанол (93-7), выделяют 5 г продукта в форме основания. Точка плавления 66 °C. Растворяют 2 г этого последнего продукта в 100 см³ смеси изопропанол-этилацетат (6-4), добавляют 439 мг фумаровой кислоты, перемешивают 16 ч, обезвоживают, промывают посредством 40 см³ этанола и получают 1,89 г заданного продукта. Точка плавления 250°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): (основание) цис-соединение 2,47 (с, CH₂-Ф), 4,53 (м,  -N цис-соединение), 5,29

(дд, J=6 и 8,  =CH-N), 6,92 (д, J=8, N -  C), 6,94 (дд, J=8 и 1, H₅ индол), 7,14

(с, H₇ индол), 7,35 (д, J=8, H₄ индол), 0,8-3,4 (другие протоны).

Пример 12. Нейтральный фумарат [(±) (16 альфа)] 14,15-дигидро-11-метил-20,21-динорбурнамин (транс dL).


Гидрируют 2,9 г [(±) (16 альфа)] 11-метил-20,21-динорбурнамина в 90 см³ этанола в присутствии окиси платины в течение 2 ч. Фильтруют, фильтрат доводят досуха и получают продукт в форме основания. Точка плавления 143 °C. Действуют как в примере 2, исходя из 2,87 г этого последнего продукта для получения 2,83 г

заданного фумарата. Точка плавления 235 °С.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): (основание) 2,46, CH₃, 3,65 (J=11,11 и 5, CH₂ на N индола), 4,18 (J=11-5,1, CH₂ на N индола), 6,91, 1H ароматические, 7,03, 1H ароматические, 7,34, 1H ароматические.

Пример 13. [(±) (14 бета, 16 альфа)] 14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Действуют как в примере 3, исходя из 2,6 г [(±) (16 альфа)] 10-метил-20,21-динорбурнаменин-14(15H)-он а, и получают 2,7 г сырого продукта. Обрабатывают его смесью метиленхлорид-метанол (2-1), фильтруют, фильтрат концентрируют досуха, осадок промывают метанолом и получают 2 г заданного продукта. Точка плавления выше 260 °С.


ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): транс-соединение с экваториальным OH 2,36 (с, CH₃), 5,45 (дт, J=5,5-9,9,  осевой

ОН), 6,4 (д, J=9, экваториальный OH), 7,15 (с, H₄ индол), 6,88 (д, H₆ индол), 7,52 (д, J=8, H₇ индол), 1,1-3,0 (другие протоны).

Пример 14. [(±) (14 бета)] 14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин-14-ол (цис dL).


Действуют как в примере 3, исходя из 7,9 г [(±)

10-метил-20,21-динорбурнаменин-14(15H)-он а и получают 6,73 г сырого продукта. Растворяют 3 г этого последнего продукта в метиленхлориде, фильтруют, фильтрат доводят досуха, а осадок рекристаллизуют в 65 см³ этилацетата. Получают 2,13 г заданного продукта. Точка плавления 187 °С.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): цис-соединение, экваториальный OH 2,36, CH₃, 4,15,  осевой OH.

Пример 15. [(±) (14 альфа, 16 альфа)] 14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Действуют как в примере 8, исходя из 2,2 г [(±) (14 бета, 16 альфа)] 14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин-14-ола, получают 2 г сырого продукта, который рекристаллизуют в 150 см³ тетрагидрофурана для выделения 850 мг продукта с осевым OH. После повторной обработки маточных растворов получают еще 455 мг продукта.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): 2,36 (с, CH₃-Ф), 5,86 (м,  -экваториальный

ОН), 6,10 (д, J= 6,5, осевой OH), 6,88 (д, H₆ индол), 7,13 (д, H₄ индол), 7,31 (д, J=8, H₇ индол), 1,1-3,05 (другие протоны).

Пример 16. Гемифумарат [(±) (16 альфа)] 10-метил-20,21-динорбурнаменин (транс, dL).

Действуют как в примере 2, исходя из 4,4 г [(±) (14 бета, 16 альфа)] 14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин-14-ола, осадок хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью метиленхлорид-метанол (97-3), и получают 3 г продукта в форме основания. Точка плавления 154 °С. Растворяют 1,4 г этого


продукта в 80 см³ смеси изопропанол-этилацетат(1-1), добавляют 307 мг фумаровой кислоты и перемешивают в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Обезвоживают, промывают этилацетатом, затем изопропанолом, высушивают при пониженном давлении при 80 °С и получают 1,3 г заданного продукта. Точка плавления 210 °С.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): (транс-соединение) 1,42-3,18, CH₂и CH, 2,44, C-Me, 5,08 (дд, J=2 и 7, CH=CH-N), 6,94 и 6,98 (ароматические и другой OH), 7,19-7,26 (ароматические и другой OH).


Пример 17. Фумарат (±) 10-метил-20,21-динорбурнаменин (цис, dL).


Действуют как в примере 16, исходя из 4,1 г [(±) (14 альфа)]

14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин-14-ола, и получают 3,6 г маслянистого продукта. Растворяют 1,508 г этого последнего продукта в 50 см³ изопропанола, добавляют 331 мг фумаровой кислоты и перемешивают 5 ч при температуре окружающей среды. Обезвоживают, промывают изопропанолом, затем изопропиловым эфиром. Получают 1,16 г заданного продукта. Точка плавления 180 °.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): основание 2,44 (с, CH₃-Ф), 4,53 (м,  -N

цис-соединение), 5,28 (дд, J=6,5 и

7,5,  =CH-N), 6,91 (д, J=

7,5, N-  CH), 7,0 (д, J=8, H₆ индол), 7,21


(д, J=8, H₇ индол), 7,26 (с, H₄ индол), 0,9 (м, 1H), 1,44-3,4 (другие протоны)



Пример 18. Гемифумарат [(±) (16 альфа)]

14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин (транс, dL).

Действуют как в примере 12 исходя из 1,6 г [(±) (16 альфа)]

10-метил-20,21-динорбурнаменина, и получают 1,4 г заданного продукта в форме основания. Точка плавления 145 °С Исходя из 1,369 г этого продукта в 298 мг фумаровой кислоты, получают после рекристаллизации в этаноле 0,84 г заданного фумара. Точка плавления 254 °С

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): транс-соединение 2,43  -Ф. 3,65 (дт, С

 -N-индол), 4,18 (м С  -N-индол),

6,95 (дд, H₆ индол), 7,13 (д, H₇ индол), 7,25, H₄ индол, 1,22 (м, 1H) 1,5-3,2 13Н другие протоны.

Пример 19. Гемифумарат (±) 14,15-дигидро-10-метил-20,21-динорбурнаменин (цис, dL).

Действуют как в примере 12, исходя из 2 г (±) 10-метил-20,21-динорбурнаменина, и получают 1,8 г продукта в форме основания. Точка плавления 138 °С Превращают в соль 1,8 г этого последнего продукта в 100 см³ этилацетата и 50 см³ изопропанола с 697 мг фумаровой кислоты для получения, после кристаллизации в изопропанол, 1,55 г

заданного продукта. Точка плавления 210 °С.
ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm):
цис-функция 2,46 (с, С ^(H₃) -Ф), 3,73 (дт,

J=5,11, 5-12, СН₂-N-индол), 4,08 (дд,
J=6-11,5), 4,33 (м, / С ^(H₃) -N

цис-соединение), 7,0 (д, Н₆ индол), 7,17 (д,
Н₇ индол), 7,28 (с, Н₄ индол).

П р и м е р 20. [(±) (14 бета)]
14,15-дигидро-11-метокси-20,21-динорбурна
менин-14- ол (цис, dL).

Действуют как в примере 3, исходя из 3,5
г (±)

11-метокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-
она, и получают 8 г изомера с
экваториальным ОН, точка плавления 230 °С.
Рекристаллизируют 3,5 г сырого продукта в
смеси этилацетат-изопропанол (1-1) и
получают 2 г заданного продукта. Точка
плавления 230 °С.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm):
экваториальный ОН 3,76 (с, ОСН₃).

4,13, / С ^(H₃) -экваториальный N), 5,49 (дт,

J=5,9 и 9, / С ^(H₃) -осевой ОН), 6,67 (дд, J=2

и 8,5, Н₅ индол), 7,25 (м, Н₅ индол), 0,63,
1Н, 1,2-3,2 (другие протоны).

П р и м е р 21. [(±) (14 бета, 16 альфа)]
14,15-дигидро-11-метокси-20,21-динорбурна
менин-14-ол (транс, dL).

Действуют как в примере 3, исходя из 8 г
[(±) (16 альфа)]

11-метокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-
она, и получают 7,91 г сырого продукта.
Точка плавления 250 °С. Сгущают 1,5 г этого
продукта в 15 см³ эдкого, натра 15N и 15
см³ метанола, нагревают с обратным
холодильником в течение 3 ч. После
охлаждения осадок обезвоживают,
промывают метанолом, затем обильно водой.
Получают 11 г заданного продукта.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm):
экваториальный ОН 3,075 (с, ОСН₃), 5,46
(дт, J= 5,5 и 9, / С ^(H₃) -осевой ОН), 6,47 (д,

J=9, экваториальный ОН), 6,66 (дд, J=2 и
8,5, Н₅ индол), 7,21 (д, J=2, Н₇ индол), 7,23
(д, J=8,5, Н₄ индол), 1,05-3,02 (другие
протоны).

П р и м е р 22. [(±)(14 альфа, 16 альфа)]
14,15-дигидро-11-метокси-20,21-динорбурна
менин-14-ол (транс, dL).

Перемешивают в течение 72 ч 5 г [(±) (14
бета, 16 альфа)]
14,15-дигидро-11-метокси-20,21-динорбурна
менин-14ола и 100 см³ хлористоводородной
кислоты N, доводят рН суспензии до 7 путем
добавления эдкого натра 2 N. Осадок
обезвоживают, обильно промывают водой,
высушивают при пониженном давлении при
70 °С и получают 2,15 г заданного продукта.
Точка плавления 245 °С.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm):
осевой ОН 3,77 (с, ОСН₃), 5,85

(м, / С ^(H₃) -экваториальный ОН), 6,18 (д, J=

6,5, осевой ОН), 6,64 (дд, J=2 и 8,5, Н₅ индол),
7,01 (д, J=2, Н₇ индол), 7,21 (д, J=8,5,
Н₄ индол), 1,05-3,05 (другие протоны).

П р и м е р 23. Гемифумарат (±)

11-метокси-20,21-динорбурнаменин (цис, dL).
Действуют как в примере 2, исходя из 1,15
г [(±) (14 бета)]

14,15-дигидро-11-метокси-20,21-динорбурна
менин-14-ола. Раствор доводят досуха,
осадок поглощают метилхлоридом,

промывают едким натром 0,1 N, затем водой,
высушивают, затем органическую фазу сушат
досуха. После хроматографии осадка на
двуокиси кремния, элюируя смесью

этилацетат-триэтиламин (95-5), получают 750
мг продукта в форме основания. Растворяют

1,208 г основания в 40 см³ смеси
изопропанол-этилацетат (1-1), добавляют 250
мг фумаровой кислоты, перемешивают 16 ч

при температуре окружающей среды,
обезвоживают, промывают изопропанолом и
этилацетатом и получают 1,107 г заданного

продукта. Точка плавления 225 °С.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm):
цис-соединение 3,85 (с, ОСН₃), 4,51 (м, / С -N

цис-функция), 5,29 (дд, J=6 и 7,5,
этиленовые), 6,89 (д, J=7,5, этиленовые),
6,76 (дд, J=2 и 8,5, Н₅ индол), 6,84 (д, J=2,

Н₇ индол), 7,34 (д, J=8,5, Н₄ индол), 0,90
(м, 1Н, 1,45-3,40 (другие протоны).

П р и м е р 24. Гемифумарат [(±) (16
альфа)] 11-метокси-20,21-динорбурнаменин
(транс, dL).

Действуют как в примере 23, исходя из 2,2
[(±) (14 бета, 16 альфа)]

14,15-дигидро-11-метокси-20,21-динорбурна
менин-14-ола, и получают после

хроматографии на двуокиси кремния (элюент:
метилхлорид-этилацетат 1-1) 1,27 г

продукта в форме основания. Точка
плавления 123 °С. Получают фумарат, исходя

из 1,27 г основания, и 1,23 г заданного
продукта. Точка плавления 193 °С.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): 3,78
(с, ОСН₃), 5,09 (дд, J=2 и 8, этиленовый Н в

бета N), 6,68 (дд, J=2 и 8, этиленовый Н и
альфа N), 7,19 (д, J= 2, Н₇ индол),

7,25-7,35, Н₅ и Н₄ индол), 6,61, этиленовый
Н фумаровой кислоты, 1,2-3,15 (другие

протоны).

П р и м е р 25. Нейтральный фумарат [(±)
(16 альфа)]

14,15-дигидро-11-метокси-20,21-динорбурна
менин (транс, dL).

Действуют как в примере 12, исходя из
2,23 г [(±) (16 альфа)]

11-метокси-20,21-динорбурнаменина и 220
мг палладия на угле при 10% и получают 2,2 г

маслянистого продукта. Сгущают

изопропиловым эфиром, обезвоживают,
высушивают при пониженном давлении при

50 °С и получают 1,17 г продукта в форме
основания. Точка плавления 126 °С. Из

маточных растворов получают 740 мг
продукта. Получают нейтральный фумарат,

исходя из 1,17 г основания, растворенного в
20 см³ изопропанол и 30 см³ этилацетата.

Получают 1 г заданного продукта. Точка
плавления 216 °С.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 90 МГц, ppm),
основание: 3,88, ОСН₃, 6,72-6,83, Н₅ и


H₇ индол, 7,31-7,42, H₄ индол, 1,24-4,28 (другие протоны).

Пример 26. [(±) 14 бета] 14,15-дигидро-10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ол (цис, dL).

Действуют как в примере 3, исходя из 8,7 г (±)

10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14(15H)-она, и получают 5,73 г сырого продукта. Его рекристаллизируют в тетрагидрофуране и выделяют 3,64 г заданного продукта. Точка плавления 225°C.

ЯМР-спектр: экваториальный OH 3,75 (с, ОСН₃), 4,15 (м,  -N цис-соединение),

5,47 (дт, J=9-5,5-5,5,  осевой OH), 6,32


(д, J=9, экваториальный OH), 6,88 (дд, J=2,5 и 9, H₆ индол), 6,88 (д, J=2,5, H₄ индол), 7,54 (д, J=9, H₇ индол).

Пример 27. [(±) (14 бета, 16 альфа)] 15,15-дигидро-10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Действуют как в примере 3, исходя из 3,67 г [(±) (16 альфа)]

10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14(15H)-она, и получают 3,7 г сырого продукта. Его поглощают смесью хлороформ-метанол (2-1), фильтруют, затем концентрируют. Получают раствор продукта в 150 см³ тетрагидрофурана, медленно добавляют 50 см³ изопропилового эфира. Обезвоживают 2,41 г заданного продукта.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): 3,74 (с, ОСН₃), 5,43 (дт, J=5,5 и


9,  осевой OH), 6,68 (дд, J=2 и 9,


H₆ индол), 6,87 (д, J=2, H₄ индол), 7,53 (д, J=9, H₇ индол), 1,1-3,05 (другие протоны).

Пример 28. [(±) (14 альфа, 16 альфа)] 14,15-дигидро-10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Переводят в суспензию 4,8 г [(±) (14 бета, 16 альфа)]

14,15-дигидро-10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ола в 50 см³ едкого натра 5N и 50 см³ метанола и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч 30 мин. При температуре окружающей среды обезвоживают, обильно промывают водой до нейтрального pH промывочных вод, затем посредством 100 см³ метанола. Получают 4,12 г сырого продукта, который нагревают с обратным холодильником в течение 15 ч при указанных условиях. Полученный продукт извлекают смесью хлороформ-метанол (2-1), фильтруют, концентрируют, высушивают и получают 3,85 г заданного продукта.

ЯМР-спектр (DMCO, 250 МГц, ppm): осевой OH 3,74 (с, ОСН₃), 6,11 (д, J=7, OH), 5,83, 

 экваториальный OH, 7,31 (д, J=8,5,

H₇ индол), 6,84 (д, J=2,5, H₄ индол), 6,68 (дд, J=2,5 и 8,5, H₆ индол), 1,05-3,05 (другие протоны).

Пример 29. Гемифумарат [(±) (16 альфа)] 10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Действуют как в примере 2, исходя из 1 г [(±) (14 бета, 16 альфа)]

14,15-дигидро-10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ола. Полученный раствор


фильтруют, доводят досуха при пониженном давлении, сгущают осадок с раствором бикарбоната едкого натра, обезвоживают, обильно промывают водой до нейтрального pH промывочных вод, высушивают при пониженном давлении при 70°C и извлекают осадок посредством 20 см³ петролейного эфира (40-70°C). Получают 820 мг продукта в форме основания. Точка плавления 145°C. Исходя из 1,7 г основания, растворенного в 50 см³ этилацетата, получают фумарат. Получают 1,55 г заданного продукта. Точка плавления 212°C.


ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): 3,85 (с, ОСН₃), 5,04 (дд, J=2 и 7,5, этиловый H в бета N), 6,90 (дд, J=3 и 7,5, этиловый H в альфа N), 6,81 (дд, J=2,5 и 8,5, H₆ индол), 6,94 (д, J=2,5, H₄ индол), 7,21 (д, J=8,5, H₇ индол), 1,3-3,2 (другие протоны).


Пример 30. Гемифумарат [(±) 10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ол (цис, dL).

Действуют как в примере 6, исходя из 2,02 г [(±) (14 бета)]

14,15-дигидро-10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14-ола, и получают 1,4 г продукта в форме основания. Точка плавления 134°C. Получают фумарат, исходя из 1,32 г этого последнего продукта, и выделяют 1,14 г заданного продукта. Точка плавления 190°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): 3,86 (с, ОСН₃), 4,54 (м,  -N

цис-соединение), 6,89 (д, J=9, N-C  -C).

5,27 (дд, J=6 и 8, -C  -CH), 6,83 (дд, J=

2,5 и 8,5, H₆ индол), 6,95 (д, J=2,5, H₄ индол), 7,21 (д, J=8,5, H₇ индол), 0,90 (м, 1H), 1,45-3,40 (другие протоны).

С использованием вышеописанных способов были получены следующие примеры:

Пример 31. [(±) (14 альфа, 16 альфа)] 9,11-дихлор-14,15-дигидро-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Точка плавления 260°C P_f 0,5 на гидроокиси алюминия, метилхлорид-ацетон (8-2).

Пример 32. [(±) (14 бета, 16 альфа)] 10,11-метокси-14,15-дигидро-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Точка плавления 252°C.

Пример 33. [(±) (14 дельта, 16 альфа)] 9,10,11-триметокси-14,15-дигидро-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Точка плавления 240°C.

Пример 34. [(±) (14 дельта, 16 альфа)] 9-метокси-14,15-дигидро-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Точка плавления 233°C.

Осуществляя вышеописанную дегидратацию спиртов, полученных в примерах 32, 33 и 34, получают следующие продукты в форме солей.

Пример 35. Кислый малеат [(±) (16 альфа)]

10,11-диметокси-20,21-динорбурнаменин-14-ол (транс, dL).

Точка плавления 215 °С (соль). Точка плавления 208 °С (основание).

Пример 36. Нейтральный фумарат [(±) (16 альфа)] 9,10,11-триметокси-20,21-диноребурнамина (транс, dL).


Точка плавления 211 °С (соль). Точка плавления 130 °С (основание).



Пример 37. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] 9-метокси-20,21-диноребурнамина (транс, dL).

Точка плавления 205 °С (соль). Точка плавления 146 °С (основание).

Пример 38. [(±) (16 альфа)] 11-нитро-14,15-дигидро-20,21-диноребурнамин-14-ол.

Добавляют небольшими фракциями 2 г гидроборида натрия в растворе, содержащем 2 г [(±) (16 альфа)] 11-нитро-20,21-диноребурнамин-14(15Н)-она и 100 см³ метанола. Нагревают с обратным холодильником в течение 50 мин, добавляют 200 см³ ледяной воды, осадок обезвоживают, промывают его водой, высушивают его при 75 °С при пониженном давлении и получают 1,75 г заданного продукта. Точка плавления 260 °С.

ЯМР-спектр (ДМСО, 300 МГц, ppm): 5,70 (м, 1/5 Н осевой Н), 6,05 (д, 4/5 Н экваториальный Н, N--ОН), 6,65 (д,

экваториальный, СН-), 6,93 (д, осевой, СН-), 7,53 (д, Н₄ индол), 7,93

(дд, Н₅ индол), 8,46 (д, Н₇ индол), 1,10-3,10 (другие протоны).

Пример 39. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] 1-нитро-20,21-диноребурнамина.

Добавляют 60 мг трифторметансульфоната меди в суспензию, содержащую 1,25 г продукта, полученного по примеру 38, в 125 см³ ксилена. Нагревают 15 ч с обратным холодильником, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. Осадок хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: этилацетат) и получают 990 мг продукта в форме основания. Точка плавления 172 °С. Растворяют 1,24 г вышеполученного основания в 200 см³ смеси этанол-этилацетат (1-1), добавляют 487 мг малеиновой кислоты, растворенной в горячем состоянии в 50 см³ этанола, перемешивают в течение 2 ч при температуре окружающей среды, осадок обезвоживают, промывают его этанолом и высушивают его при 70 °С при пониженном давлении. Собирают 1,44 г заданного продукта. Точка плавления >260 °С.

ЯМР-спектр (СДCl₃, 250 МГц, ppm):

5,27 (дд, J=2 и 8),

1 СН Дельта z
нс

7,0 (дд, J=3 и 8), 7,47 (д, J=8,5, Н₄ индол), 8,00 (дд, J=2 и 8,5, Н₄ индол), 8,26 (дд, J=8, Н₇ индол), 1,35-3,25, СН и СН₂.

Пример 40. [(±) (16 альфа)] 9-нитро-14,15-дигидро-20,21-диноребурнамин-14-ол.

Действуют как в примере 38, используя 2 г

[(±) (16 альфа)] 9-нитро-20,21-диноребурнамин-14(15Н)-она, и получают 1,9 г заданного продукта. Точка плавления >260 °С.

ЯМР-спектр (ДМСО, 250 МГц, ppm):

5,71 (м, осевой Н),

N--CH₂

ОН

10 6,03 (д, экваториальный Н), 6,49 (д, осевой ОН), 6,75 (д, экваториальный ОН), 7,24 (т, Н₆ индол), 7,89 (д, Н₇ индол), 8,10 (д, Н₅ индол), 1,15-3,20 СН и СН₂.

Пример 41. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] 9-нитро-20,21-диноребурнамина.

Действуют как в примере 39, исходя из 1,9 г продукта, полученного по примеру 40, 100 мг трифторметансульфоната меди в 200 см³ ксилола. Получают 1,65 г продукта в форме основания. Точка плавления 198 °С. Используют 1,57 г основания и 615 мг малеиновой кислоты и получают 1,42 г заданного кислого малеата. Точка плавления 228 °С.

ЯМР-спектр (СДCl₃, 250 МГц, ppm):

1,36-3,41 (м, 12Н), 5,28 (дд, J=12 и 8, СН=СН), 6,99 (дд, Н=3 и 8, СН=СН), 7,19 (т, J=8, Н₆ индол), 7,59 (дд, J=8 и 1, Н₇ индол), 7,97 (дд, J=8 и 1, Н₈ индол).

Пример 42. [(±) (16 альфа)] 14,15-дигидро-11-диметиламино-20,21-диноребурнамин-14-ол.

Добавляют небольшими фракциями 1 г гидроборида натрия в суспензию, содержащую 1,94 г [(16 альфа)] [(±)] 11-диметил-амино-20,21-диноребурнамин-14(15Н)-она и 200 см³ метанола. Нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают до температуры окружающей среды, снова добавляют 1 г гидроборида натрия и перемешивают 2 ч с обратным холодильником. Добавляют 500 см³ ледяной воды, осадок обезвоживают, промывают его водой, высушивают его при 80 °С при пониженном давлении и получают 1,64 г заданного продукта. Точка плавления 260 °С.

ЯМР-спектр (ДМСО, 300 МГц, ppm):

5,41 (м, дд, Н=6 и 9, осевой ОН), 5,84 (д, с, экваториальный ОН), 6,37 (д, ОН), 6,09 (д, ОН), 6,62 (тд, Н₅ индол), 6,79 (дд, Н₇ индол), 7,03 (д, Н₇ индол), 7,17 (д, Н₄ индол), 2,87 (с, СН₃), 1,1-3,1 (другие протоны).

Пример 43. Малеат [(±) (16 альфа)] N,N-диметил-20,21-диноребурнамин-11-ами-на.

Добавляют 20 мг паратолуолсульфоновой кислоты в суспензию, содержащую 400 мг продукта, полученного по примеру 42, в 40 см³ толуола. Нагревают 15 ч с обратным холодильником, концентрируют досуха, хроматографируют осадок на двуокиси кремния (элюант: этилацетат) и получают 290 мг продукта в форме основания. Точка плавления 132 °С. Растворяют 900 мг вышеполученного основания в 50 см³ этилацетата и 10 см³ этанола, добавляют 712 мг малеиновой кислоты, растворенной в 10 см³ кипящего этанола. Выдерживают 3 ч с перемешиванием при температуре окружающей среды, осадок

обезвоживают, промывают его этанолом и высушивают при пониженном давлении при 70°C. Получают 1 г заданного малеата. Точка плавления 228°C.

ЯМР-спектр (CDCl_3 , 250 МГц, ppm): 2,95 (с) N-CH_3

CH_3
5,01 (дд, J=2 и 7,5, $\text{N-CH}=\text{C}(\text{H})$), 6,94 (дд, J=2 и 7,5, $\text{N-C}(\text{H})=\text{CH}$), 6,68 (с,

H_7 индол), 6,70 (дд, J=7,5 и 2, H_5 индол), 7,29 (д, J=7,5, H_4 индол).

Пример 44. [(±) (16 альфа)] 14,15-дигидро-14-гидрокси-20,21-диноребурнамин-11-ил-ацетамида.

Добавляют небольшими фракциями 1,75 г гидроборида натрия в суспензию, содержащую 1,75 г [(±) (16 альфа)] N-(14,15-дигидро-14-оксо-20,21-диноребурнамин-11-ил) ацетамида, полученного согласно "получению 5" в 100 см³ метанола. Нагревают 3 ч с обратным холодильником, охлаждают до температуры окружающей среды, добавляют 200 см³ ледяной воды, осадок обезвоживают, промывают его водой, сушат в 50 см³ метанола, высушивают его при 80°C при пониженном давлении и получают 1,3 г заданного продукта. Точка плавления > 260°C.

ЯМР-спектр (DMSO , 300 МГц, ppm): 2,03, Ас, 5,98 (т, осевой Н N-CH-OH), 5,75, экваториальный Н, 6,00, подвижный Н, 7,09-7,25, H_4 и H_5 индол, 7,80, H_7 индол, 9,81, подвижный Н, 1,15-2,98 (другие CH_2 и CH).

Пример 45. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] N-(20,21-диноребурнамин-11-ил) (ацеттаמיד а).

Добавляют 60 мг паратолуолсульфоновой кислоты в суспензию, содержащую 1,2 г продукта, полученного по примеру 44, в 150 см³ толуола и нагревают 16 ч с обратным холодильником, охлаждают, фильтруют, удаляют растворитель при пониженном давлении, осадок хроматографируют на двуокиси кремния (элюент: метилхлорид-метанол 95-5) и получают 1 г продукта в форме основания. Точка плавления 208°C. Переводят в раствор 1,2 г продукта, полученного как указано выше, в 100 см³ этилацетата и добавляют 453 мг малеиновой кислоты, предварительно растворенной в 50 см³ этилацетата и 10 см³ этанола. Перемешивают 4 ч при температуре окружающей среды, обезвоживают, высушивают при 50°C при пониженном давлении и получают 1,22 г заданного кислого малеата. Точка плавления 217°C.

ЯМР-спектр (CDCl_3 , 300 МГц, ppm):

2,19 (с), $\text{CH}_3-\text{C}(\text{H})=\text{CH}$
6,97 (дд, J=7,5 и 3, $\text{N-C}(\text{H})=\text{CH}$), 5,08

(дд, $\text{H}=7,5$ и 2, $\text{N-CH}=\text{C}(\text{H})$), 7,24, NH , 67,96

(д, J=2, H_7 индол), 7,34 (д, J=8, H_4 индол),

6,88 (дд, J=2 и 8, H_5 индол), 1,4-3,2 (другие протоны).

Пример 46. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] 20,21-диноребурнамин-11-амина.

Добавляют 3 см³ 50%-ного водного раствора гидроокиси калия в 1,5 г основания, полученного по примеру 45, в растворе в 100 см³ этанола. Нагревают 24 ч с обратным холодильником, добавляют 200 см³ воды, осадок обезвоживают и обрабатывают его этилацетатом. Промывают водой до нейтральности этой органической фазы, высушивают ее, удаляют растворитель, осадок хроматографируют на двуокиси кремния (элюент: этилацетат-триэтиламин 9-1) и получают после высушивания при 65°C 1 г продукта в форме основания. Точка плавления 252°C. Растворяют 850 мг этого основания в смеси 100 см³ этилацетата и 20 см³ этанола, добавляют 743 мг малеиновой кислоты, предварительно растворенной в 10 см³ этанола, перемешивают в течение 3 ч при температуре окружающей среды, осадок обезвоживают, промывают его этанолом, высушивают при 50°C при пониженном давлении. Собирают 1 г заданного продукта, точка плавления 250°C, который очищают путем сгущения в смеси этилацетат-этанол (1-1).

ЯМР-спектр (CDCl_3 , 300 МГц, ppm):

5,01 (дд, J=7,5 и 2, $\text{N-CH}=\text{C}(\text{H})$), 6,84 (дд, J=7,5 и 2, $\text{N-C}(\text{H})=\text{CH}$), 6,52 (дд, J=8,5

и 2, H_5 индол), 6,64 (д, J=2, H_7 индол), 7,22 (д, J=8,5, H_4 индол), 3,50 (ср, подвижные 2Н), 1,30-3,18 (другие протоны).

Пример 47. [(±) (16 альфа)] 11-бром-14,15-дигидро-20,21-диноребурнамин-14-ол.

Добавляют небольшими фракциями 412 мг гидроборида натрия в суспензию, содержащую 750 мг [(±) (16 альфа)] 11-бром-20,21-диноребурнамин-14(15Н)-он а и 20 см³ метанола. Добавляют 184 мг хлорида лития, перемешивают в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем 30 мин при 40°C. Выливают реакционную среду на 100 см³ ледяной воды, осадок обезвоживают, промывают его водой, высушивают при пониженном давлении при 80°C и получают 711 мг заданного продукта. Точка плавления 245°C.

ЯМР-спектр (DMSO , 400 МГц, ppm):

5,52 (м, дд, после обмена, осевой CH-OH), 5,88 (д, J=6,5, экваториальный CH-OH), 6,61 (д, J=8,5, OH), 7,13 (дд, расщепленный, H_5 индол), 7,31 (д, расщепленный, H_4 индол), 7,83 (д, J=1,5, H_7 индол).

Пример 48. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] 11-бром-20,21-диноребурнамина.

Добавляют 80 мг паратолуолсульфокислоты в суспензию, содержащую 1,5 г продукта, полученного по примеру 47, в 100 см³ толуола, и нагревают 15 ч с обратным холодильником. Фильтруют, доводят досуха, осадок хроматографируют на двуокиси кремния (элюент: этилацетат) и получают после высушивания при 50°C при пониженном давлении 1,14 г продукта в форме основания. Точка плавления 133°C.

-10-

RU 2043353 C1

RU 2043353 C1

Растворяют 1,08 г основания в 100 см³ этилацетата и 20 см³ этанола, перемешивают 3 ч при температуре окружающей среды, осадок обезвоживают, промывают его этилацетатом, высушивают при 70°C при пониженном давлении и получают 1,33 г заданного кислого малеата. Точка плавления 247°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 400 МГц, ppm): 5,12 (дд, J=7,5 и 2, CH), 6,88 (дд, J=7,5 и 3, C-N), 7,18 (дд, J=8,5 и 2, H₅ индол),

7,30 (дд, J=8,5, H₄ индол), 7,45 (д, J=2, H₇ индол),

другие протоны: 1,42 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 2,29-2,41 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,89 (дL, 1H), 2,97-3,08 (м, 2H), 3,14 (мм, J=11 и 5,5, 1H).

Пример 49. [(±) (16 альфа)] 14,16-дигидро-12-этил-20,21-динорбурнамен ин-14-ол.

Добавляют небольшими фракциями 840 мг гидроборида натрия, затем 370 мг хлорида лития в суспензию, содержащую 1,3 г [(±) (16 альфа)] 11-этил-20,21-динорбурнаменин-14(15H)-она, полученного согласно "получению 6", и 100 см³ метанола. Нагревают 6 ч с обратным холодильником, добавляют 300 см³ ледяной воды, образовавшийся осадок обезвоживают, промывают его водой, затем высушивают при 100°C при пониженном давлении. Сырой продукт очищают путем сгущения в метаноле и получают 980 мг заданного продукта.

Точка плавления 247°C. ЯМР-спектр (DMCO, 300 МГц, ppm): 5,47 (м, осевой, N-C-OH), 5,88

(экваториальный) N-C-OH, 6,40 (д, OH),

7,50 (д, H₇ индол), 7,25 (м, H₄ и H₇ индол), 6,88 (м, H₅ индол), 1,22 (м, CH₂-CH₂), 1,0-3,1 (м, другие протоны).

Пример 50. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] 11-этил-20,21-динорбурнаменина.

Добавляют 50 мг паратолуолсульфокислоты в 940 мг продукта, полученного по примеру 49, в суспензии в 100 см³ толуола, затем нагревают 1 ч с обратным холодильником. Раствор концентрируют досуха, осадок хроматографируют на двуокиси кремния, элюент:

метиленхлорид-метанол (96-3). Получают 870 мг заданного продукта в форме основания. Точка плавления 131°C. Растворяют 770 мг этого основания в 50 см³ этилацетата и 20 см³ этанола, добавляют 320 мг малеиновой кислоты, предварительно растворенной в 10 см³ этанола. Перемешивают 2 ч при температуре окружающей среды, обезвоживают и высушивают при пониженном давлении при 60°C. Собирают 910 мг заданного малеата. Точка плавления 176°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 300 МГц, ppm): 1,28 (т, CH₃ - CH₂), 2,75 (кв, CH₂-CH₂),

5,05 (дд, J=7,5 и 2, N-CH= C), 6,95 (м,

H₅ и другой этиленовый), 7,15 (с, H₇), 7,36

(д, J=8, H₄), 1,41 (м, другие протоны), 1,80-3,18 (другие протоны).

Пример 51. [(±) (16 альфа)] 14,15-дигидро-11-этоксид-20,21-динорбурнаменин-14-ол.

Добавляют небольшими фракциями 160 мг боргидрида лития в суспензию, содержащую 464 мг [(±) (16 альфа)] 11-этоксид-20,21-динорбурнаменин-14(15H)-она, полученного согласно "получению 7", и 20 см³ метанола. Перемешивают 1 ч при температуре окружающей среды, добавляют 100 см³ воды, осадок обезвоживают, промывают водой, высушивают при 70°C при пониженном давлении и получают 385 мг заданного продукта. Точка плавления 218°C.

ЯМР-спектр (DMCO, 400 МГц, ppm): 1,34 (м, OEt), 4,0 (кв, OEt), 5,43 (м, дд, после обмена, осевой C-OH), 5,83

(м, дд, после обмена,

экваториальный C-OH), 6,44 (д, J=8,5, CH-O), 7,21 (м, H₄ и H₇ индол), 1,10-3,00

(м, другие протоны).

Пример 52. Кислый малеат [(±) (16 альфа)] 11-этоксид-20,21-динорбурнаменина.

Добавляют 20 мг паратолуолсульфокислоты в суспензию, содержащую 350 мг продукта, полученного по примеру 51, и 20 см³ толуола. Нагревают 15 ч с обратным холодильником, фильтруют, концентрируют досуха при пониженном давлении и хроматографируют осадок на двуокиси кремния (элюент: этилацетат). Получают 286 мг продукта в форме основания. Точка плавления 105°C.

Растворяют 260 мг основания в 50 см³ этилацетата, добавляют 103 мг малеиновой кислоты, растворенной в 10 см³ этилацетата, перемешивают 3 ч при температуре окружающей среды, обезвоживают и высушивают при 70°C при пониженном давлении. Собирают 315 мг заданного продукта. Точка плавления 211°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 400 МГц, ppm): 1,43 (т, OEt), 4,07 (кв, OEt), 5,05 (дд, J=7,5 и 2)



6,89 (дд, J=7,5 и 3), 6,74 (дд, J=8 и 2, H₅ индол), 6,84 (д, J=2, H₇ индол), 1,3-3,15 (другие протоны).

Пример 53. [(±) (16 альфа)] 14,15-дигидро-11-гидроксид-20,21-динорбурнаменин-14-ол.

Действуют как в примере 51, используя 900 мг [(±) (16 альфа)] 11-гидроксид-20,21-динорбурнаменин-14(15H)-она в 90 см³ толуола и 5,3 см³ гидрида диизобутилалюминия вместо гидроборида натрия. Получают 360 мг заданного продукта (смесь эпимеров). Точка плавления 240°C.

ЯМР-спектр (DMCO, 300 МГц, ppm): 5,34 (дт, J=6 и 9, C-OH), 5,83 (м, осевой OH, 20%),

5,74 (д. С H -экваториальный ОН, 80%), 6,02

(д. J=7, CH-O H), 6,26 (д. J=9, CH-O H),

6,52 (дд. H_5 индол), 6,79 (д. H_7 индол), 7,07 (д. H_7 индол), 7,10 (д. H_4 индол), 7,11 (д. H_4 индол), 8,83 (с. подвижный, ОН фенол), 1,05-3,05 (м. другие протоны).

П р и м е р 54. [(\pm) (16 альфа)] 11-гидрокси-20,21-динорбурнамин.

Действуют как в примере 52, исходя из 360 мг продукта, полученного по примеру 53, используя несколько мг трифторметансульфоната меди в 20 см³ толуола. Получают 250 мг заданного продукта. Точка плавления > 260°C.

ЯМР-спектр (DMSO, 300 МГц, ppm): 5,05 (д. широкий J=7, N-CH=C H), 6,56

(дд. J=7 и 2, N-C $\text{H}=\text{CH}$), 6,88 (с. широкий,

H_7 индол), 7,17 (м. H_5 и H_4 индол), 9,06 (с. ОН), 1,2-3,1 (м. другие протоны).

П р и м е р 55. Малеат (3 альфа) 11-метил-20,21-динорбурнамина.

Этап А: (3 альфа) (-) 11-метил-20,21-динорбурнамин-14(15Н)-он

Растворяют в горячем состоянии 3,6 г [(\pm) (16 альфа)] 11-метил-20,21-динорбурнамин-14(15Н)-она (транс, dL) в 50 см³ этанола. Добавляют 2,04 г (-) ди-О, О'-пивалоил L-винной кислоты в растворе в 22 см³ этанола, перемешивают 2 мин, выдерживают 16 ч при температуре окружающей среды, кристаллизованный продукт обезвоживают, промывают его этанолом, высушивают его при 60°C при пониженном давлении и получают 4,67 г сырого продукта, который рекристаллизуют в метаноле. Собирают 2,17 г промежуточной соли. Точка плавления 260°C, $[\alpha_D]^{20} -137,5 \pm 3,5^\circ$ (с=0,5% диметилформамида), который переводят в суспензию в 50 см³ воды и 50 см³ этилацетата. Добавляют 5 см³ гидрата окиси аммония и перемешивают 30 мин. Разделяют фазы, органическую фазу промывают водой, высушивают ее и удаляют растворитель при пониженном давлении. Получают 1,38 г заданного энантиомера 3 альфа. Точка плавления 198°C.

$[\alpha_D]^{20} -162,5 \pm 3,5^\circ$ (с=0,5% хлороформ).

Этап В: (3 альфа) 11-метил-20,21-динорбурнамин.

Добавляют за 5 мин 1,24 г гидроборида натрия в 1,53 г продукта, полученного как указывается на этапе А, в суспензии в 30 см³ метанола с 10% воды. Нагревают 7 ч с обратным холодильником, добавляют 30 см³ воды и 1 см³ уксусной кислоты. Перемешивают 15 мин при температуре окружающей среды, добавляют 2 см³ гидрата окиси аммония, затем снова перемешивают 15 мин. Осадок обезвоживают, промывают его водой до нейтральности и высушивают его при пониженном давлении при 60°C. Получают 1,41 г продукта (смесь осевого и экваториального ОН), который переводят в суспензию в 28 см³ толуола. Добавляют 70 мг паратолуолсульфокислоты и

нагревают 16 ч при 100°C. Получают раствор, который концентрируют при пониженном давлении. Осадок хроматографируют на двуокиси кремния, элюант: метилхлорид-ацетон (9-1) и получают 1,20 г заданного продукта. Точка плавления 134°C.

$[\alpha_D]^{20} -433 \pm 6^\circ$ (с=0,5% хлороформ).

Этап С: Малеат (3 альфа) 11-метил-20,21-динорбурнамина.

Растворяют 1,6 г продукта, полученного как на этапе В, в 60 см³ этилацетата, добавляют 0,702 г maleиновой кислоты в растворе в 15 см³ этилацетата и перемешивают 1 ч при температуре окружающей среды. Осадок обезвоживают, высушивают его при пониженном давлении при температуре окружающей среды. Получают 2,120 г заданного maleата. Точка плавления 195°C.

Найдено, С 69,6; Н 6,5; N 7,3.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (380, 448).

Вычислено, С 69,46; Н 6,36; N 7,36.

П р и м е р 56. Малеат (16 альфа)

11-метил-20,21-динорбурнамина.

Этап А: [(\pm) (16 альфа)]

11-метил-20,21-динорбурнамин-14(15Н)-он

Извлекают этаноловые и метаноловые маточные растворы, полученные по примеру 55 (этап А), в ходе кристаллизации энантиомера 3 альфа и концентрируют их досуха. Остаток поглощают посредством 250 см³ этилацетата и 150 см³ воды, добавляют 10 см³ гидрата окиси аммония и перемешивают 30 мин. Разделяют фазы, органическую фазу промывают водой и концентрируют при пониженном давлении. Получают 2,3 г [(\pm) (16 альфа)] 11-метил-20,21-динорбурнамин-14(15Н)-она, обогащенного энантиомером (16 альфа). Продолжают синтез, действуя как на этапе А примера 55, используя 2,3 г вышеполученного продукта, 1,3 г

ди-О, О'-пивалоил-L-винной кислоты.

Получают 1,93 г промежуточной соли (Т. пл. 260°C, $[\alpha_D]^{20} +109,5 \pm 3^\circ$ (с=0,4% диметилформамид)) затем 1,22 г заданного продукта (энантиомер 16 альфа). Точка плавления 198°C.

$[\alpha_D]^{20} +163,5 \pm 3,5^\circ$ (с=0,5% хлороформ).

Этап В: (16 альфа)

11-метил-20,21-динорбурнамин.

Действуют как на этапе В примера 55, исходя из 1,53 г продукта, полученного как на этапе А. Получают 1,17 г восстановленного продукта (смесь осевого и экваториального ОН), затем 1,05 г заданного дегидратированного продукта. Точка плавления 134°C.

$[\alpha_D]^{20} +435,5 \pm 6^\circ$ (с=0,5% хлороформа).

Этап С: Малеат (16 альфа)

11-метил-20,21-динорбурнамина.

Действуют как на этапе С примера 55, исходя из 1,52 г продукта, полученного на этапе В. Получают 2 г заданного maleата. Точка плавления 195°C.

Найдено, С 69,3; Н 6,4; N 7,3.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (380, 448).

Вычислено, С 69,46; Н 6,36; N 7,36.

П р и м е р 57. (3 альфа)

11-метил-20,21-динорбурнамина.

Действуют как на этапе А примера 55,

используя вначале 3,2 г [(±) (16 альфа)] 11-метил-20,21-динорбурнамина, полученного по примеру 10, в 32 см³ этилацетата и 1,93 г (-) ди-О, О'-пивалоил-L-винной кислоты в растворе в 19 см³ ацетона. Получают 1,15 г промежуточной соли (т.пл. 215°C), $[\alpha_D]^{25} -340,5 \pm 5,5^\circ$ (с=0,5% диметилформамид), затем 0,7 г заданного энантиомера 3 альфа. Точка плавления 134 °C. $[\alpha_D]^{25} 406,5 \pm 6^\circ$ (с=0,5% хлороформ).

Пример 58. (16 альфа) 11-метил-20,21-динорбурнамин.

Действуют как на этапе А примера 56, исходя из маточных растворов, полученных в ходе синтеза энантиомера 3 альфа по примеру 57. Получают 2,45 г [(±) (16 альфа)] 11-метил-20,21-динорбурнамин-14(15Н)-она, обогащенного энантиомером 16 альфа, затем продолжают синтез, используя 1,48 г (+) ди-О, О'-пивалоил-D-винной кислоты. Получают 1,33 г промежуточной соли (т.пл. 215°C), $[\alpha_D]^{25} 305,5 \pm 5^\circ$ (с=0,5% диметилформамид), затем 0,810 г заданного энантиомера 16 альфа. Точка плавления 134 °C.

$[\alpha_D]^{25} +447,5 \pm 6$ (с=0,5% хлороформ).

Пример 59. (3 альфа) 11-хлор-20,21-динорбурнамин.

Действуют как на этапе А примера 55, используя вначале 4,6 г (±) 11-хлор-20,21-динорбурнамина, полученного как в примере 2, и 2,57 г (-) ди-О, О'-пивалоил-L-винной кислоты в растворе в 50 см³ этилацетата. Получают 1,70 г промежуточной соли (т.пл. 215°C), $[\alpha_D]^{25} -321 \pm 5^\circ$ (с=0,5% диметилформамид), затем 1,05г заданного энантиомера 3 альфа. Точка плавления 145°C. $[\alpha_D]^{25} -441 \pm 5^\circ$ (с=1% хлороформ).

Используя щавелевую кислоту, получают оксалат. Точка плавления 135°C.

Найдено, С 60,7; Н 5,2; N 7,2; Cl 9,4.

Рассчитано, С 60, 88; Н 5,11; N 7,47; Cl 9,46.

Пример 60. (16 альфа) 11-хлор-20,21-динорбурнамин.

Действуют как на этапе А примера 56, исходя из маточных растворов, полученных в ходе синтеза энантиомеров 3 альфа по примеру 59. Получают 3,5 г (±) 11-хлор-20,21-динорбурнамина, обогащенного энантиомером 16 альфа, затем продолжают синтез, используя 1,95 г (+) ди-О, О'-пивалоил-D-винной кислоты. Получают 1,82 г промежуточной соли, точка плавления 215 °C, $[\alpha_D]^{25} +323 \pm 6^\circ$ (с= 0,5% диметилформамид), затем 1,15 г заданного энантиомера 16 альфа. Точка плавления 145 °C.

$[\alpha_D]^{25} +449 \pm 5^\circ$ (с=1% CHCl₃).

Используя щавелевую кислоту, получают оксалат. Точка плавления 195°C.

Найдено, С 60,7; Н 5,1; N 7,4; Cl 9,5.

Вычислено, С 60,88; Н 5,11; N 7,47; Cl 9,46.

Получение I: [(±) (16 альфа)]

11-хлор-20,21-динорбурнамин-14(15Н)-он (транс dL), использованный как исходное примера 1.

Этап А:

1-[2/6-хлор/1Н-индол-3-ил/-этил]-2-пиперидин он.

Нагревают с обратным холодильником 22,37 г 6-хлортриптамина, 9,21 г карбоната калия в 200 см³ этоксиэтанола и вводят за 3 ч 30 мин 21 см³ бромвалерата этила в 42 см³ этоксиэтанола и нагревают обратным холодильником еще 1 ч. После охлаждения осадок обезвоживают, промывают метанолом, а фильтрат концентрируют досуха. Осадок сгущают в 50 см³ хлористоводородной кислоты 2N, затем в 150 см³ воды. Полученный твердый продукт обильно промывают водой до нейтрального pH промыточных вод. Его поглощают метиленхлоридом, высушивают органический раствор, осадок доводят досуха и сгущают в 200 см³ изопропилового эфира. Получают 25,5 г заданного продукта, точка плавления 191°C.

Этап В:

2,3,4,6,7,12-гексагидро-10-хлор-индол/2,3-а/х инолизин.

Доводят до 60 °C 2 г вышеполученного продукта в 10 см³ диоксана и медленно добавляют 2 см³ дефосфорированного оксихлорида, затем в этих условиях выдерживают, перемешивая, еще в течение 1 ч. Медленно выливают суспензию в раствор при 0°C, состоящий от 4 см³ концентрированной хлорной кислоты в 50 см³ воды, и выдерживают при перемешивании при 0°C еще 1 ч. Растворяют полученный еще влажный перхлорат в 10 см³ ацетона при 40°C в инертной атмосфере и без доступа света. Вводят за 10 мин при 40 °C 20 см³ концентрированного гидрата окиси аммония, затем перемешивают в течение 15 мин при 40°C. Добавляют 10 см³ воды, охлаждают до 0°C в течение 30 мин, осадок обезвоживают, обильно промывают его водой, высушивают при пониженном давлении при 50°C и получают 1,54 г заданного продукта. Точка плавления 165°C.

Этап С: [(±) (16 альфа)]

11-хлор-20,21-динорбурнамин-14(15Н)-он (транс dL), использованный как исходное примера 1.

Растворяют 1,38 г 2,3,4,6,7,12-гексагидро-10-хлориндол (2,3-а) хинолизина в 50 см³ диметилформамида, добавляют 0,8 см³ йодацетата этила и перемешивают 6 ч при температуре окружающей среды. Осторожно добавляют 5 см³ йодистого водорода в 5 см³ воды и нагревают с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляют в полученную суспензию 20 см³ воды и льда и перемешивают 1 ч при 0°C. Обезвоживают, промывают водой, помещают продукт в 25 см³ смеси тетрагидрофуран-метанол (6-4), охлаждают до 0°C и добавляют небольшими фракциями боргидрид натрия, перемешивая при 0°C еще 1 ч. Медленно добавляют 1,5 см³ уксусной кислоты, перемешивают 10 мин, подщелачивают путем добавления 3 см³ концентрированного гидрата окиси аммония, добавляют 50 см³ воды и экстрагируют метиленхлоридом.

Органическую фазу промывают водой, высушивают, концентрируют досуха, а осадок хроматографируют на двуокиси кремния, элюант: метилхлорид-метанол (95-5). Выдерживают 500 мг заданного продукта. Точка плавления 205°C.

Используя тот же самый способ, из соответствующих замещенных триптаминов получают следующие продукты:

[(±) (16 альфа)]
11-метил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (транс, dL), использованный в примере 7;

[(±) (16 альфа)]
10-метил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (транс, dL), использованный в примере 13;

[(±) (16 альфа)]
11-метокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (транс, dL), использованный в примере 21;

[(±) (16 альфа)]
10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (транс, dL), использованный в начале примера 27;

[(±) (16 альфа)]
10-хлор-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (транс, dL), использованный в примере 4.

Получение 2: [(±)
10-хлор-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (цис, dL), использованный в примере 3.

Этап А:
1-[2-/5-хлорд-1Н-индол-3-ил-/этил]-2-пиперидин.

Действуют как на этапе А получения 1 из 57,6 г 5-хлор-триптамина и получают 31,5 г заданного продукта. Точка плавления 152°C.

Этап В:
9-хлор-2,3,4,6,7,12-гексагидро-индол (2,3а) хинолизин.

Растворяют 26,7 г вышеполученного продукта в 30 см³ диметиланилина и 150 см³ диоксана и действуют как на этапе В получения 1. Получают 22,2 г заданного продукта, быстро использующегося на следующем этапе. Точка плавления 150°C.

Этап С: 9-хлор-1,2,3,4,6,7,12,12 в октагидро-индол (2,3-а) хинолизин-2-этилацетат (цис, dL).

В инертной атмосфере и без доступа света нагревают до 60°C 100 см³ диметилформамида, добавляют 15,64 г йодида натрия, медленно температуру доводят до 55°C, 11,6 см³ бромэтилацетата и выдерживают при перемешивании при 60°C в течение 1 ч 30 мин и медленно доводят до температуры окружающей среды. Добавляют гидрохинон, затем 18 г продукта, полученного на стадии В, и оставляют при перемешивании в течение 72 г. Выливают в 55 см³ хлорной кислоты 1 л ледяной воды, перемешивают 1 ч при 0°C, обезвоживают, промывают ледяной водой, высушивают при пониженном давлении и растворяют полученный перхлорат в 300 см³ смеси тетрагидрофуран-метанол (1-1), ниже 20°C, добавляют небольшими фракциями 4 г гидроборида натрия, затем перемешивают 2 ч. Добавляют 20 см³ уксусной кислоты, перемешивают 1/4 ч, вводят 40 см³ гидрата окиси аммония, затем 500 см³ воды. Экстрагируют эту суспензию этилацетатом, органическую фазу высушивают, концентрируют досуха, а осадок хроматографируют на двуокиси кремния,

элюант: этилацетат-метилхлорид (1-1). Собирают 9,95 г заданного продукта. Точка плавления 165°C.

Этап Д: [(±)

10-хлор-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (цис, dL), использованный в примере 3.

В раствор 7,65 г продукта, полученного в С, в 50 см³ метанола, добавляют небольшими фракциями 1,8 г метилата натрия и нагревают с обратным холодильником 45 мин. При температуре окружающей среды выливают полученную суспензию в 50 см³ воды. Осадок обезвоживают, промывают водой до pH 7 промывочных вод, высушивают при пониженном давлении при 100°C и получают 5,87 г заданного продукта. Точка плавления 214°C.

Действуя аналогичным способом, из соответствующих замещенных триптаминов получают следующие продукты:

[(±)
11-метил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он а (цис,dL), использованный в примере 9;

[(±)
10-метил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (цис, dL), использованный в примере 14;

25 [(±)
11-метил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (цис, dL), использованный в примере 20;

[(±)
10-метокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он (цис,dL), использованный в примере 26.

30 Получение 3: [(±) (16 альфа)]
11-нитро-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он и [(±) (16 альфа)]
9-нитро-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он, использованные в примерах 38 и 40.

35 Добавляют раствор 20 г [(±) (3 бета, 16 альфа)] 20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-она в 100 см³ уксусной кислоты к смеси, содержащей 30 см³ азотной кислоты и 30 см³ уксусной кислоты, выдерживая температуру 30-35°C с перемешиванием в течение 1 ч. Таким образом получают 3 партии продукта реакции, их объединяют и выливают в 2 л ледяной воды. Подщелачивают путем добавления концентрированного гидрата окиси аммония, образовавшийся осадок обезвоживают, промывают его водой, высушивают его при 60°C при пониженном давлении и хроматографируют его на двуокиси кремния (элюант: этилацетат). Получают 41,8 г изомера 11-нитро (точка плавления 196°C) и 15,7 изомера 9-нитро (точка плавления 174°C).

Изомер-11-нитро.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): 1,29 (м, 1Н); 1,76-2,14 (м, 4Н); 2,32-3,24 (м, 9Н); 7,45 (д, J=8,5, H₄ индол); 8,14 (дд, J=8,5 и 2, H₅ индол); 9,13 (д, J=2, H₇ индол).

Изомер 9-нитро.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): 1,29 (м, 1Н); 1,83-3,29 (м, 13Н); 7,35 (т, J=8, H₆ индол); 8,03 (дд, J=8 и 1, H₇ индол); 8,75 (дд, J=8 и 1, H₅ индол).

60 Получение 4. [(±) (16 альфа)]
11-диметиламино-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он, использованный в примере 42.

Этап А: [(±) (16 альфа)]

11-амино-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он

Гидрогенизируют в течение 15 ч под давлением 500 г 22,1 г [(±) (16 альфа)] 11-нитро-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он а, полученного как указано в получении 3, в смеси, содержащей 750 см³ этилацетата и 750 см³ этанола в присутствии 900 мг окиси платины, фильтруют, концентрируют досуха органическую фазу, сгущают осадок в изопропиловом эфире, высушивают при 50°C при пониженном давлении и получают 18,2 г заданного продукта. Точка плавления 172°C, затем 210°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): 1,21 (м, 1Н); 1,75-2,03 (м, 4Н); 2,25-3,15 (м, 9Н); 3,73 (м, NH₂); 6,65 (дд, J=8 и 2, Н₅ индол); 7,16 (д, J=8, Н₄ индол); 7,75 (д, J=2, Н₇ индол).

Этап В: [(±) (16 альфа)] 11-диметиламино-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он.

Перемешивают в течение 10 мин в инертной атмосфере 2 г вышеполученного продукта, растворенного в смеси, содержащей 50 см³ ацетонитрила и формальдегида. Добавляют 1,33 г цианоборгидрида натрия, перемешивают 30 мин при температуре окружающей среды, добавляют по каплям 0,7 см³ уксусной кислоты и продолжают перемешивание в течение 15 ч. Добавляют 100 см³ воды, подщелачивают путем добавления концентрированного гидрата окиси аммония, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, высушивают и концентрируют досуха при пониженном давлении. После хроматографии на двуокиси кремния (элюант: этилацетат) получают 1,94 г чистого продукта. Точка плавления 164°C.

ЯМР-спектр (DMSO, 250 МГц, ppm): 2,99 (с, N-CH₃); 6,76 (дд, Н₅ индол); 7,24 (д, Н₄ индол); 7,82 (д, Н₇ индол); 1,24 (м, 1Н); 1,7-3,2 (м, другие протоны).

Получение 5: [(±) (16 альфа)] N-14,15-дигидро-14-оксо-20,21-динорбурнаменин-11-ил/ацетамид, использованный в примере 44.

Добавляют 1,5 см³ триэтиламина к 1,5 г [(±) (16 альфа)] 11-амино-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он а, полученного как указывается на этапе А получения 4, в растворе в 30 см³ тетрагидрофурана. Добавляют по каплям 0,4 см³ ацетилхлорида, перемешивают 30 мин при температуре окружающей среды, добавляют 100 см³ воды, осадок обезвоживают, промывают его водой, высушивают при 100°C при пониженном давлении. Получают 1,76 г заданного продукта. Точка плавления ≥ 260°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm): 2,18 (CH₃-C=O); 1,25 (м, 1Н), 1,8-3,2 (м,

другие протоны); 7,29 (д, J₂=8,5, Н₄ индол); 7,72 (дд, J=8,5 и 2, Н₅ индол); 8,12 (д, J=2, Н₇ индол); 7,64 (с, NH-C=O).

Получение 6: [(±) (16 альфа)] 11-этил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он.

Этап А: [(±) (16 альфа)] 11-этил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он.

Добавляют 2,9 см³ винилтрибутилолова, затем 100 мг тетраakis(трифенилфосфин)палладия в раствор, содержащий 3 г [(±) (16 альфа)] 11-бром-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он а, и нагревают 24 ч с обратным холодильником. Фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, осадок разбавляют этилацетатом. Фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. После хроматографии на двуокиси кремния (элюант: этилацетат) получают 2,1 г заданного продукта. Точка плавления 164°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 300 МГц, ppm): 5,23 (д, J=11) и C=C Н

5,81 (д, J=17,5) Н', 6,82 (дд, J=11 и 17,5), 7,34 (м, Н₄ и Н₅ индол); 8,40 (мс, Н₇ индол); 1,25 (м, 1Н), другие протоны); 1,80-2,1 (м, 4Н, другие протоны); 2,30-3,2 (м, 9Н, другие протоны).

Этап В: [(±) (16 альфа)] 11-этил-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он.

Добавляют 100 мг гидроокиси платины к 2 г продукта, полученного на этапе А, в растворе в 100 см³ этанола и гидрогенизируют при давлении 500 г в течение 6 ч. Фильтруют, добавляют 0,6 см³ хлористоводородной кислоты (концентрированной) в этаноловый раствор. Перемешивают в течение 30 мин, хлоргидрат обезвоживают, разбавляют его в 200 см³ воды, подщелачивают путем добавления концентрированного гидрата окиси аммония, осадок обезвоживают, промывают его водой, высушивают и получают 1,35 г заданного продукта. Точка плавления= 130°C.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 300 МГц, ppm): 1,28 (г, C(CH₃)-CH₂), 2,76 (к, CH₃-C(CH₂)), 7,12

(дд, Н₅ индол), 7,32 (дд, Н₄ индол), 8,21 (д, Н₇ индол), 1,2 (м, 1Н), 1,8-3,15 (м, другие протоны).

Получение 7: [(±) (16 альфа)] 11% этокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он.

Этап А: [(±) (16 альфа)] 11-гидрокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он.

Действуют по методу, описанному в Ру в Bull.Soc. Chem.Belg. 88, N 1-2 (1979), p. 93, используя в качестве исходного 560 мг [(±) (16 альфа)]

11-амино-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он а, 180 мг нитрита натрия в 2 см³ воды в присутствии 4 см³ серной кислоты с концентрацией 35% затем 7,5 г тригидратированного нитрата меди и 290 мг окиси меди. Получают 220 мг заданного продукта.

Этап В: [(±) (16 альфа)]

11-этокси-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он. Добавляют 136 мг гидроксида натрия в раствор, содержащий 800 мг продукта, полученного как на этапе А, и 10 см³ диметилформамида в инертной атмосфере, и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют 0,25 см³ этилиодида, оставляют в контакте 1 ч. Добавляют 200 см³ воды, экстрагируют этилацетатом.

Органическую фазу промывают водой, высушивают ее и концентрируют досуха. Осадок хроматографируют на двуокиси кремния (элюант: этилацетат) и получают 464 мг заданного продукта. Точка плавления 148 °С.

ЯМР-спектр (CDCl₃, 250 МГц, ppm):

1,43 (т, ОСН₂-CH₃), 4,10 (к, ОСН₂-CH₃), 6,88 (дд, J=8,5 и 2, Н₅индол), 7,27 (д, J=8,5, Н₄ индол), 7,94 (д, J=2, Н₇ индол), 1,26 (м, 1Н), 1,8-3,2 (м, другие протоны).

Получение 8: [(±) (16 альфа)]

11-хлор-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он.

Охлаждают до -5 °С 6,9 г [(±) (16 альфа)]

11-амино-20,21-динорбурнаменин-14(15Н)-он

а в растворе в 100 см³ хлористоводородной кислоты 6N, затем добавляют по каплям раствор нитрита натрия в 3 см³ воды. Перемешивают 20 мин при -5 °С, выливают в раствор хлорида меди в 50 см³ хлористоводородной кислоты 6N. Перемешивают 30 мин при 90 °С, добавляют 500 см³ ледяной воды, подщелачивают с помощью концентрированного гидрата окиси аммония, осадок обезвоживают, промывают его водой, высушивают его при 70 °С, хроматографируют его на двуокиси кремния, элюант: метилхлорид-метанол (96-4) и получают 6,2 г заданного продукта. Точка плавления 205 °С.

П р и м е р 61. Фармацевтическая композиция.

Получают таблетки, отвечающие следующей формуле: Продукт по примеру 2 300 мг Эксципиент в количестве, достаточном для одной таб-летки 350 мг

(деталь эксципиента: тальк, стеарат магния, аэросил).

П р и м е р 62. Фармацевтическая композиция.

Получают таблетки, отвечающие следующей формуле: Продукт по примеру 10 300 мг Эксципиент в количестве, достаточном для одной таб-летки 350 мг

(деталь эксципиента: тальк, стеарат магния, аэросил).

То же самое с продуктом по примеру 10. Фармакологическое исследование.

1. Сродство к адренергическим рецепторам альфа 2.

Гомогенизируют в 90 мл сахарозы 0,32 М 10 кор головного мозга, взятых у самцов крыс, весящих в среднем 150 г. После центрифугирования со скоростью 1000g гомогенизированной смеси в течение 10 мин при 0 °С верхний слой центрифугируют в течение 10 мин при 0-4 °С. Осадок суспензируют в 240 мл буферного раствора. Трис HCl 50 mM, pH 7,7 и центрифугируют со скоростью 30000g в течение 15 мин при 0-4 °С. Новый полученный осадок суспензируют в 480 мл буферного раствора NaKPO₄, pH 7,4, 50 mM. Затем инкубируют в течение 45 мин при 25 °С в 2 мл суспензии в присутствии 3Н раувольсина с концентрацией 0,25 nM;

а) в отдельном виде;

б) с увеличивающимися концентрациями тестируемого продукта или

в) для определения неспецифической фиксации с нерадисактивным пентоламином с концентрацией 10⁻⁵ М.

Инкубированные суспензии фильтруют на

Ватмане GF/C, а фильтры промывают три раза посредством 5 мл буферного раствора NaKPO₄, pH 7,4 при 0 °С. Радиоактивность фильтров измеряется методом жидкой сцинтилляции.

5 Сродство исследуемого продукта к адренергическим рецепторам альфа 2 приводится относительно пентоламина в качестве контрольного продукта.

10 СД концентрация пентоламина, задерживающая 50% специфической фиксации ³Н раувольсина.

СХ концентрация исследуемого продукта, задерживающая 50% специфической фиксации ³Н раувольсина.

15 Относительное сродство определяется по соотношению

ОС 100 СД / СХ

Получены следующие результаты:

20 Продукты примеров ОС

2 110

4 35

5 55

10 160

12 39

16 136

18 39

25 2. Асфиксическая аноксия.

Испытание проводят на самцах крыс Sprague Dawley (Charles River) с анестезией этиловым эфиром с иммобилизацией тубкурарином 1 мг/кг внутривенно и с искусственным дыханием. Регистрируют электрокортикограмму мозга (ECoG) и артериальное давление. Ректальную температуру поддерживают около 36 °С. Продукты вводят в вену при дозировке 10 мг/кг за 3 мин перед асфиксией, полученной в результате остановки искусственного дыхания. Измеряют латентный период исчезновения ECoG.

35 Получены следующие результаты: Продукт примера изменения

40 латентного периода исчезновения ECoG после асфиксии

2 +43

5 +26

8 +37

10 +47

12 +18

16 +22

21 +30

22 +18

24 +35

25 +20

28 +35

29 +25

50 3. Тест гипобарной аноксии на мышах.

Он заключается в измерении в течение максимум 3 мин времени выживания мышей, помещенных в камеру объемом 2 л, в которой осуществляют разрежение в 600 мм рт. ст. Используют мышей через 6 ч после кормления. Продукты вводят

60 внутрибрюшинно в дозировке 10 мг/кг в объеме 0,2 мл/10 г за 60 мин перед испытанием. Отмечается увеличение времени выживания, выраженное в процентах, обработанных животных по сравнению с контрольными животными, при тех же

условиях:

Получены следующие результаты:
Продукт примера увеличения
времени выжи-
вания
39 14
40 22
41 13

3. Противамнезический эффект.

Крыс индивидуально помещают в освещенное отделение коробки с двумя отсеками, при этом второй отсек является темным. Они произвольно скрываются в темном отсеке, на входе в который крысы получают удар электрическим током (1 мА/5 с) через сетчатый пол. Затем животных разделяют на 3 группы: 1-я группа (контрольная) не подвергается дальнейшей обработке, 2-й группе после удара электрическим током сразу наносят амнезический электрошок (60 мА, 0,6 мс, 0,6 с), (контрольная электрошоковая группа), 3-я группа идентична 2-й группе, но после электрошоком им сразу вводят исследуемое соединение (обработанная группа). По истечении двадцати четырех часов животных помещают в освещенный отсек коробки и измеряют латентный период захода в темный отсек (до 30 с макс.). У контрольных животных это время близко к 300 с. Электрошоковые контрольные животные, наоборот, намного быстрее проникают в темный отсек (амнезический эффект). Продукты с антиамнезическим эффектом увеличивают латентный период захода и доводят его до значения, который можно сравнивать с контрольными животными, не получающими электрошок. В этом тесте, соединение по примеру 10 компенсирует противамнезический эффект электрошока при дозе 2 мг/кг, введенной оральным путем.

4. Тест на спонтанное чередование после холинергического септального повреждения.

Поведение спонтанного чередования является существенным признаком комплекса поведения крысы, которая поставленная в ситуацию выбора между привычным стимулом и новым стимулом, выберет этот последний стимул. Так, например, в случае У-образного лабиринта, животное, предпочтительно, выбирает еще не изученный рукав вместо рукава, в котором оно уже побывало (спонтанное чередование). Эта способность выбора между "привычным" и "новым" требует включения определенного типа памяти: короткосрочной памяти или рабочей памяти. Следовательно, характеристики спонтанного чередования позволяют оценить объем этого типа памяти.

Использованный метод заключается в создании мнестического дефицита у крысы путем повреждения холинергической септотехипокампической системы и в определении того, может ли исследуемый продукт восполнить этот дефицит. В настоящем случае этот дефицит оценивается по поведению спонтанного чередования; животное с нарушениями обладает характеристиками чередования, близкими к 50% так как оно делает выбор случайно. В каждом эксперименте участвует контрольная группа, группа с нарушениями и одна или две группы с нарушениями, получившие исследуемый продукт. В течение четырех дней каждая крыса подвергается одному

сеансу в день, включающему четыре испытания, разделенные на две части: принудительный выбор и свободный выбор. Продукт вводится интерперитонеальным путем (и.п.) за 30 мин перед каждым сеансом.

5. Продукт по примеру 10 восполняет дефицит, вызванный холигергическим септальным повреждением в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг и.п.

5. Тест на антидепрессивную активность.

Испытания проводят на партиях из 5 крыс породы Sprague Dawley. Неопытные животные помещаются в течение 15 мин в вертикальный цилиндр из органического стекла (диаметр 18 см, высота 40 см), содержащий воду с температурой 25°C на высоте 15 см (начальное испытание плаванием). Затем их высушивают в течение 15 мин в камере, нагретой до 32°C, по истечении 24 ч их снова помещают в заполненный водой цилиндр и измеряют общую продолжительность периодов неподвижности в течение 5 мин.

Соединение вводят интерперитонеальным путем последовательно 24,5 и 1/2 ч перед тестом. Первое введение имеет место сразу после начального испытания плаванием непосредственно перед помещением животных в коробку. Средние значения для обработанных групп сравнивают с контрольной группой по тесту Дунета.

Получены следующие результаты:
Продукт примера DA₅₀, мг/кг

10 13

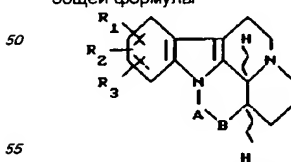
Соединения, полученные в примерах настоящей заявки, относятся к нетоксичным соединениям. Летальные дозы DL₅₀ соединений примеров 2, 8, 39, 54 настоящей заявки получены после введения этих соединений мышам через рот, при этом DL₅₀ максимальная доза не приводящая к летальному исходу через 7 дней. Результаты выражены в мг соединения на килограмм веса животного. Соединение примера DL₅₀, мг/кг

2 200
8 200
39 200
54 400

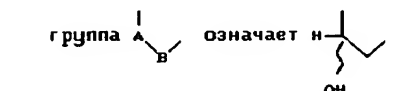
Приведенные результаты показывают отсутствие токсичности соединений по настоящей заявке

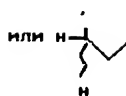
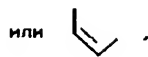
Формула изобретения:

Производные 20,21-динорэбурнамина общей формулы



где R₁, R₂, одинаковые или различные, водород, галоген, C₁ C₅-алкил или C₁ C₅-алкокси, или нитрогруппа, причем R₁, R₂ не могут быть одновременно водородом;





5 или их рацематы, или оптические
 изомеры, или их дополнительные соли с
 органическими кислотами, обладающие
 10 ноотропными и антидепрессивными
 свойствами.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-18-

RU 2043353 C1

RU 2043353 C1

ROUS B02 89-152897/21 =RU 2043353-C1
New subst. 20,21-di:nor:eburnamenine derivs. - with affinity for alpha 2 adrenergic receptors, and new
14-oxo precursors

ROUSSEL-UCLAF 87.11.19 87FR-015980

(95.09.10) *EP 317427-A C07D 461/00

88.11.16 88WO-FR00562 89.07.17 89SU-4614756

Dinoreburnamenine derivs. of formula (I), in all possible racemic or optically active forms, and their acid addn. salts are new. R1, R2 and R3 = H, halo, 1-5C alkyl or alkoxy, OH, CF3, NO2, NH2 (opt. subst. by 1 or 2 1-5C alkyl) or 1-6C aliphatic acylamino, but not all of them can be H; A-B = -CH(OH)-CH2-, CH=CH or -CH2-CH2-. Also new are the intermediates of formula (II), except those where R1, R2 and R3 = 10-R, 11-R' with R and R' = OH or OMe. R1, R2 and R3 = H, Me, Et, OMe, OEt, Cl, OH, CF3 or NO2; the 3 and 16 H atoms are trans.

5 Cpds. e.g. ((+/-)(16alpha)) 11-(chloro,methoxy or methyl) -20,21-dinoreburnamenine and ((+)(14alpha,16alpha)) 14,15-dihydro-10-methoxy- 20,21-dinoreburnamenin-14-ol are specifically claimed.

USE/ADVANTAGE - (I) have affinity for the alpha2 adrenergic receptors so have nootropic, antidepressant, neuronal protective, anti-anoxic and anti-ischaemic activities, e.g. for treating cerebral insufficiency. They are normally administered at daily doses of 10-200mg, orally. Some (II) have similar pharmacological properties. (20pp Dwg.No.0/0)

